

[10] 中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1054009A



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 91101017.3

[51] Int.Cl⁵

A61K 9/58

[43] 公开日 1991年8月28日

[22] 申请日 91.2.12

[30] 优先权

[32] 90.2.13 [33] JP [31] 33133/90

[71] 申请人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪

[72] 发明人 冈田弘晃 井上弥生 小川泰亮

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部

代理人 唐伟杰

A61K 37/02 A61K 37/24

说明书页数: 14 附图页数:

[54] 发明名称 缓释微胶囊

[57] 摘要

本发明提供了至少在二个月内, 零级释放生理活性多肽的微胶囊, 可通过油包水乳剂制备, 其水相含有约 20~70% (W/W) 的上述多肽, 而油相含有重均分子量为 7,000~30,000 的共聚物或均聚物, 其乳酸/乙醇酸的组成比为 80/10~100/0, 并使该油包水乳剂微胶囊化。

权 利 要 求 书

1. 至少二个月内, 零级释放生理活性肽的微胶囊, 其先通过制备油包水乳剂, 乳剂包括含有约 20~70% (w/w) 上述多肽的水相, 和含有重均分子量 7,000~30,000 的共聚物或均聚物, 且乳酸/乙醇酸组成比为 80/10~100/0 的油相, 然后使该乳剂微胶囊化来制备。

2. 权利要求 1 的微胶囊, 其中油包水乳剂分散于水相, 使所得的水/油/水三元乳剂进行水中干燥。

3. 权利要求 1 的微胶囊, 其中多肽含有二或多个氨基酸残基, 分子量约为 200—100,000。

4. 权利要求 1 的微胶囊, 其中多肽为促黄体激素释放激素 (LH—RH) 及 LH—RH 的类似物, 其为水溶性, 分子量等于或大于 1,000。

5. 权利要求 1 的微胶囊, 其中多肽为: (吡啶) 谷—组—色—丝—酪—D—亮—亮—精—脯 NH₂, (TAP—144)。

6. 权利要求 1 的微胶囊, 其中多肽为促甲状腺激素释放激素 (TRH)。

7. 权利要求 1 的微胶囊, 其中乳酸/乙醇酸的组成比 90/10~100/0。

8. 权利要求 1 的微胶囊, 其中均聚物为重均分子量 7,000 到 25,000 的聚乳酸。

9. 权利要求 1 的微胶囊, 其中内层水相含有 25~65% (w/w) 的上述多肽。

10. 权利要求1的微胶囊，其中内层水相含有35~60% (w/w) 的上述多肽。

11. 权利要求1的微胶囊，其中所制备的内层水相中不加药物阻滞物质。

12. 至少二个月内零级释放药物的微胶囊的制备方法，其包括制备油包水乳剂，内层水相含有20~70% (w/w) 上述多肽，油相含有重均分子量7,000~50,000的共聚物或均聚物，乳酸/乙醇酸的组成比为80/20~100/0，使油包水乳剂进行水中干燥和相分离。

13. 权利要求12的方法，其中油包水乳剂分散于水相中，使所制备的水/油/水三元乳剂进行水中干燥。

14. 权利要求12的方法，其中油包水乳剂分散于含有乳化剂聚乙烯醇的水相中。

15. 权利要求12的方法，其中多肽含有2或多个氨基酸残基，且重均分子量约为200~100,000。

16. 权利要求12的方法，其中多肽为促进黄体激素释放激素 (LH-RH)，及LH-RH的类似物，其为水溶性，分子量等于或大于1,000。

17. 权利要求12的方法，其中多肽为(吡啶)谷—组—色—丝—酪—D—亮—亮—精—脯NH₂，(TAP-144)。

18. 权利要求12的方法，多肽为促进甲状腺激素释放激素 (TRH)。

19. 权利要求12的方法，其中乳酸/乙醇酸的组成比为90/10~100/0。

20. 权利要求12的方法, 其中均聚物为重均分子量为7,000~25,000的聚乳酸。

21. 权利要求12的方法, 其中内层水相含有25~65% (w/w) 多肽。

22. 权利要求12的方法, 其中内层水相含有35~60% (w/w) 多肽。

23. 权利要求12的方法, 其中所制备的内层水相中不加药物阻滞物质。

缓释微胶囊

本发明涉及缓慢释放生理活性肽的微胶囊。

需服用的缓释药物被设计有各种剂型，其中有，日本发明的未经审查的专利申请 (Tokum-Kai Sho) 57-118512 和与其相应的 EP-A-0052510 记载了使用凝聚剂如矿物油或植物油利用相分离法制备微胶囊的方法，Tokum-Kai Sho 60-100516 (相应的美国专利号 4652441 和 4711782) 62-201816 (相应的 EP-A-01901833) 和 63-4146 记载了水中干燥法制备微胶囊的方法，根据这些方法，药物可以有效地结合于微胶囊中，得到所需的、初始释放量较低的微胶囊。

在以微胶囊形式给药时，对那些依赖于与活体机能相互作用的微胶囊的要求可分成各种不同的方面，由于是涉及药物的，微胶囊可以满足目前所提出的各种要求。

用生药降解聚合物制备的含有水溶性药物的微胶囊已有许多报道，可是，使用水溶性药物时，特别是分子量较大的生理活性肽时，被聚合物包裹的药物扩散量很低，药物在初始期不释放直到聚合物发生分解或浸渍，由于制备方法所限在初始阶段出现大的剂量峰就不可避免，这使其药用时发生困难。特别是在较长时间内释慢释放的药剂组合物，药物以高精度恒速释放是一个重要的条件，但是没有微胶囊能满足那些已知的条件。

鉴于这些条件，本发明者进行了深入的研究，目的在于找到可在较长时间内缓慢释放生理活性肽的药剂组合物。结果，本发明者发现通过使用适当选择的有限分子量的聚乳酸或乳酸—乙醇酸（100/0到80/20），可得到具有长时间连续地，优良释放性的微胶囊，基于这项发现所进行的进一步研究工作已使本发明得以完成。

具体讲，本发明的主要目的是提供一种微胶囊，其在至少两个月时间内以零级释放生理活性肽。其通过制备油包水乳剂进行制备，该乳剂内相的水相含有约20~70%（w/w）的上述的多肽，其油相含有重均分子量为7,000到30,000的共聚物或均聚物。丙醇酸/乙醇酸的组成比为80/10到100/0，使上述的油包水乳剂进行微胶囊化。

根据本发明，提供了在至少两个月时间内以零级释放生理活性肽的微胶囊。

用于本发明的生理活性肽包括那些与两个或多个氨基酸残基所构成的，其分子量为约200到约100,000的肽。

上述的例子包括：促黄体激素释放激素（LH—RH）及其类似物。例如，具有LH—RH样活性的物质〔参考：美国专利：

3,853,837, 4,008,209, 3,972,859和

4,234,571, 英国专利1,423,083,

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Volume 78,

P6509—6512 (1981)]和LH—RH拮抗剂（参考：

U.S.专利4,086,219, 4,124,577,

4,253,997和4,317,815）。其还包括：催乳激

素，促肾上腺皮质激素（ACTH），促黑激素（MSH），促甲状腺素释放激素（TRH），其盐及衍生物（参考：Tokui-Kai Sho 50—121273，51—116465），促甲状腺激素（TSH），促黄体激素（LH），促卵泡激素（FSH），后叶加压素，后叶加压素衍生物（韧带加压素，等），催产素，降钙素，甲状旁腺素（PTH）及其衍生物，（参考：Tokui-Kai Sho 62—28799），高血糖糖原质分解因子，促胃液激素，血管作用肠肽（VIP），脂肪肾上腺皮质激素，血管皮质激素，前房促尿钠排泄激素（ANP），endothelin，分泌素，促胰酶素，缩胆囊素，血管紧张素，入胎盘催乳物，人绒毛膜促性腺激素（HCG），脑啡肽，脑啡肽衍生物〔参考：US. 专利4, 382, 923, E、P 申请公开号31, 567〕内啡肽，京都啡肽，胰岛素，生长激素释放抑制因子，生长激素释放抑制因子衍生物（参考：U. S 专利4, 087, 390, 4, 093, 574, 4, 100, 117 和4253, 998），生长激素，及各种细胞增殖分化因子〔如：胰岛素样生长因子（IGF），表皮生长因子（EGF），成纤维细胞生长因子（FGF），血小板衍生生长因子（PDGF），神经生长因子（NGF），肝细胞生长因子（HGF），转化生长因子（TGF-），骨形态形成因子（BMF），血管形成因子，血管形成抑制因子，（纤）粘连蛋白，昆布氨酸，等〕，干扰素（ α —， β —，和 γ —类），白细胞介素（I，II，III，N，V，VI和VII），吞噬细胞增强激素，胸腺生成素，胸腺素，胸腺刺激素，胸腺体液因子（THF），血清胸腺因子（FTS）及其衍生物（参考：美国专利4, 229, 438），及其它胸腺因子〔参考：Proc.

Natl. Acad. Sci. U. S. A, Vol. 78,
P 1162—1166 (1984)], 肿瘤坏死因子(TNF),
菌落刺激因子(CSF), 胃动素, 红细胞生成素(EPO), 强啡
肽, 蛙皮素, 神经紧张素, 变蓝菌素, 缓激肽, 尿激酶, 前尿激酶、
组织纤维蛋白溶酶原激活剂(t-PA), 及其衍生物(参考:
Therapeutic Peptide and Proteins. " Cold
Spring Harbor Laboratory, New York PP. 69—
74, 1989), 链激酶, 天冬酰胺酶, 血管舒缓素, P物质, 凝
血因子VⅢ和IX, 溶菌酶氯化物, 多粘菌素B, 粘菌素, 短杆菌
肽, 杆菌肽, 等。

具体地, 微胶囊中含有用做生理活性多肽的LH—RH的类似
物, 其为水溶性, 分子量等于或大于1,000〔如: TAP—
144, 表示为(吡啶)谷—组—色—丝—酪—D—亮—精—脯
NH C₂ H₅, , 或为LHRH的拮抗剂, 表示为(吡啶)谷—组—
色—丝—酪—色—亮—精—脯—甘. NH C₂ H₅,], 其具有在较长
时间内连续缓慢释放的优越性。

根据所使用肽的种类, 所需的药效及药用时间, 这些具有生理活
性的肽的用量可在较大范围内选择, 微胶囊剂量通常为0.01mg
~5g, 更优选为0.1mg~2g, 其在微胶囊中的浓度取决于药
物的理化性质, 可选择的范围为约0.01%~约50%(w/w),
更优选0.1%~30%(w/w)。

上述的多肽在微胶囊的水相中的浓度取决于其理化特性, 如水溶
性, 范围在约20%~70%, (w/w), 优选25~65%
(w/w), 更优选35~60%(w/w)。

用做控释物质的聚合物包括分子中含有一个酸性残基的乳酸/乙醇酸的共聚物或均聚物，其微溶或不溶于水，且有生物相容性。其比率取决于所需的缓释时间，可选择范围为100/0~80/20，优选100/0~90/10，更优选100/0。

乳酸可以用L-，D-和DL乳酸，特别优选通过DL-乳酸单体或低聚物缩聚制备的共聚物或均聚物。

做为含有DL-乳酸/乙醇酸的共聚物或均聚物，则优选在无催化剂存在下缩聚得到的不含催化剂的聚合物（参考：Toku-Kai Sho 61-285215）。优选分散度（重均分子量与数均分子量之比）为1.5~3.0，特别是1.5~2.5的聚合物。

本发明中微胶囊的连续缓释时间取决于聚合物的分子量和乳酸/乙醇酸的组成比。例如在制备保持连续零级释放至少三个月的微胶囊时，当乳酸/乙醇酸的组成比为100/0时，优选聚合物的重均分子量为7,000~25,000，而组成比为90/10时，重均分子量为7,000~30,000，而且组成比为80/20时，重均分子量为12,000~30,000。

本说明书中，重均分子量和分散度值利用市售的标准分子量的聚苯乙烯通过凝胶渗透层析进行测定。

制备微胶囊时，油相中聚合物的浓度在约0.5~90%（w/w）范围内选择，更优选约2~60%（w/w）。

含有上述聚合物的溶液（油相）为溶有聚合物的有机溶剂。

上述有机溶剂可以是沸点不高于约120℃且几乎与水不混溶的任何有机溶剂。例如：卤代烷（如：二氯甲烷、氯仿，氯代乙烷，三氯乙烷，四氯化钙，等），乙酸乙酯，乙醚，苯，甲苯，等。也可以使

用两种或多种溶剂的混合物。

在本发明中，所需的初始释放量低的微胶囊在制备时不加药物阻滞物质，但可根据情况添加该阻滞物质。该药物阻滞物质为增加内层水相粘度，或通过离子的温度增加效应进行增溶的物质，或是含有带正电荷的碱性基团的化合物，其与聚合物相互作用，增加油包水溶剂的粘度。

上述药物阻滞物质包括，例如，明胶、琼脂，藻酸、聚乙烯醇、或碱性氨基酸如：精氨酸，赖氨酸等；含有碱性氨基酸的多肽，有机碱如N-甲基葡糖胺，及天然或合成碱性聚合物。

这些化合物可单独使用或是两或多种的混合物。这些化合物的用量取决于其种类，优选其在内层水相中的浓度范围为0.05~90% (n/n)，更优选0.1~80% (w/w)。

控制微胶囊释放性的常规方法，包括改变水解速度的方法 [Biomaterial Vol 5, 237-240 (1984)] 和将水溶性化合物结合于微胶囊基质中，以增加药物释放水通道的方法，可是，前者倾向于缩短释放时间，而后者导致初始剂量高峰。因此，很难期望近似的零级释放 [Chem. Pharm. Bull. Vol. 36(4) 1502-1507 (1988)]。而且，在后者情况下，则担心由于初始期血药浓度增加而发生的副作用。而且，还有一种已知方法 (Toku-Kai Sho 57-150609)，即具有的乳酸/PLGA的乙醇酸缩聚比，可增加释放维持时间。然而，这种方法可以加快聚合物的分解速度，自然地缩短了释放持续时间，进而限制了长期连续释放的实现。

本发明的缓释微胶囊通过下列方法制备：

具体讲，首先，按前述的浓度，将生理活性肽加到水中，如需要，还可加 药物阻滞物质，如前述的明胶或碱性氨基酸，使得到的溶液或混悬液具有前述浓度，得到内层水相。

往该内层水相中，可加入 PH 调节剂，以保持生理活性肽的稳定性或溶解性，如碳酸、乙酸、草酸、柠檬酸，磷酸、盐酸，氢氧化钠，精氨酸、赖氨酸及其盐，而且还可加入做为生理活性肽稳定剂的白蛋白，明胶，柠檬酸，乙二胺四乙酸钠，糊精，亚硫酸氢钠，或多元醇化合物，如聚乙二醇。或是加入常规使用的防腐剂，如：对羟基苯甲酸酯（如：对羟基苯甲酸甲酯，对羟基苯甲酸丙酯），苜醇，氯代丁醇或乙基汞硫代水杨酸钠。

将如上所得的内层水相加到含有聚合物的溶液中（油相），随后进行乳化得到油包水型乳剂。

在乳化过程中，采用已知的有效的分散法。使用的方法包括例如：间歇振荡法（该方法使用螺旋桨式搅拌器，汽轮式搅拌器等），胶体磨法，均化器法，或超声波法。

随后，将所制备的油包水乳剂进行微胶囊化，在微胶囊化时，可采用水中干燥法或相分离法。当用水中干燥法制备微胶囊时，将该油包水乳剂再加入第三个水相中，得到 W / O / W（水 / 油 / 水三元乳剂，随后，蒸除油相中的溶剂，得到微胶囊。

可往外层水相中加乳化剂，所用的乳化剂可以是能形成稳定的水包油乳剂的任何乳化剂。例如：阴离子表面活性剂（如：油酸钠，硬脂酸钠，十二烷基硫酸钠，等），非离子表面活性剂，（如：聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯（吐温 80°，吐温 60，Atlas Powder Co 的产品），聚氧乙烯蓖麻油衍生物（HCO— 60，HCO—

50, Nikko Chemicals 的产品), 等), 聚乙烯吡咯烷酮, 聚乙烯醇, 羧甲基纤维素, 卵磷脂, 或明胶, 这种乳化剂可单独使用, 或混合使用, 乳化剂浓度可选择的范围是约 0.01%~20%, 优选约 0.05%~10%。

为蒸发油相中的溶剂, 可采用通常所用的任何常规方法, 该方法为用螺旋桨式搅拌器或磁力搅拌器搅拌的同时, 逐渐减压, 或使用旋转蒸发器, 同时调整真空度。在这种情况下, 当聚合物固化剂一定程度后, 使 W/O/W (水/油/水) 乳剂逐渐升温, 以减少溶剂完全除去所需要的时间。

由此制备的微胶囊通过离心或过滤收集, 用蒸馏水漂洗, 除去粘附于微胶囊表面的游离生理活性肽, 药物阻滞物质、及乳化剂, 随后, 将所得微胶囊分散于蒸馏水中, 并经冷冻干燥, 如需要, 减压升温, 使微胶囊中的湿气和溶剂更完全地除去。

在利用相分离法制备微胶囊时, 往搅拌着的油包水乳剂中逐渐加入凝聚剂, 使聚合物沉淀并固化。

凝聚剂可以是任何溶剂溶性的聚合物, 矿物油或植物油化合物, 例如: 硅油、芝麻油、豆油、玉米油、棉籽油、椰子油、亚麻子油, 矿物油、正己烷, 正庚烷等。它们可以做为两种或多种混合物使用。

如上制备的微胶囊经过滤收集, 反复用, (例如) 庚烷洗, 以除去聚合物中的不良溶剂。进而, 用类似于水中干燥的方法, 除去游离药物, 并分离溶剂, 为防止洗涤时微胶囊相互聚集, 加入了防止聚集的试剂。

本发明中按上述的水中干燥法制备的缓释微胶囊具有更优选的长期稳定缓释特性。

本发明微胶囊给药的剂型包括：注射剂，埋入剂，及直肠或子宫粘膜吸收剂。

如上法得到的微胶囊，若需要经轻微粉碎后，过筛，除去过大的微胶囊。微胶囊的平均粒度范围为约 $0.5 \sim 1000 \mu\text{m}$ ，理想的并优选的范围是：约 $2 \sim 500 \mu\text{m}$ ，当微胶囊用做混悬型注射剂时，其粒径只需满足分散性和注射需要，如理想的范围是约 $2 \sim 100 \mu\text{m}$ 。

用本发明方法制备的微胶囊有许多优点，例如，其在制备中几乎不发生相互聚集或粘附。可以得到令人满意的具有任意粒度的球形微胶囊。从油相中除水的步骤易于控制，因此决定药物释放速度的微胶囊表面结构也可得到控制。

按本发明方法所制备的微胶囊可以注射和埋入肌内，皮下，静脉内或在器官，连接腔或损伤部位（如肿瘤）而方便地给药，其也可用各种剂型给药，也可用做制备这些剂型的材料。

例如，用本发明的微胶囊制备注射剂时，将本发明的微胶囊、与分散剂（如：吐温 80，HCO—60，羧甲基纤维素，藻酸钠等），防腐剂（如：对羟基苯甲酸甲酯，对羟基苯甲酸丙酯等），等渗剂（如：氯化钠，甘露糖醇，山梨醇，葡萄糖，等）分散于水介质中，或与植物油如：芝麻油或玉米油一道混悬于水介质中，将该分散液或混悬液制成适用的缓释注射剂。

同时，通过添加赋形剂（如：甘露糖醇，山梨醇，乳糖、葡萄糖等），临时加入注射用蒸馏水或适宜的分散剂使所得的混合物重新分散并通过冷冻干燥或喷雾干燥使其固化，能使上述的微胶囊化的缓释注射剂转变或更加稳定的缓释注射剂。

本发明缓释制剂的剂量，根据做为活性成分的生理活性肽的种类和用量，剂型、药物释放时间，受药动物（如：温血动物如小鼠、大鼠、兔子、羊、猪、牛、马、人）及用药目的而变化，但应在该活性成分的有效剂量范围内。例如：每个动物所用的微胶囊的单剂量适宜的选择范围为约 $0.1 \text{ mg} \sim 100 \text{ mg} / \text{kg}$ 体重，优选约 $0.2 \text{ mg} \sim 50 \text{ mg} / \text{kg}$ 体重。

按这种方法，制备得到微胶囊形式的药剂组合物，其含有高于单剂量的有效量 生理活性肽，和生物相容性聚合物，它可以在长时间内连续释放药物。

本发明的缓释制剂具有下列特性，其中：（1）以各种剂型达到连续地缓释生理活性肽，具体地，当需要注射剂长期治疗时，通过每三个月，或每六个月注射一次该制剂，即能获得理想的，稳定的疗效，而不需每天给药。因此，该制剂比常规的缓释制剂缓释时间更长。（2）当含有生物降解性聚合物的该类制剂注射给药时，不再需要植入外科手术，而该制剂与普通混悬型注射剂同样，可方便地经皮下，肌肉，或在器官或损伤部位给药。而且，药物释放完成后，无需从体内取出基质。

下列参考实施例和实施例更详细地描述了本发明。

参考实施例 I

行装有温度计、冷凝器、和氮入口管的四颈烧瓶中，加入 160 g 的 $85\% \text{ DL-乳酸水溶液}$ 。溶液在氮蒸汽中减压加热六小时蒸馏除去水，内温和压力范围为： 105°C 和 350 mm Hg 到 150°C 和 30 mm Hg 。反应在 175°C 和减压条件下（ $3 \sim 5 \text{ mm Hg}$ ）进行 90 小时，随后冷至室温，得到 98 g 无色的大量聚合物。将该

聚合物溶于四氢呋喃，用市售的标准分子量的聚苯乙烯通过凝胶渗透层析测定其重均分子量和分散度，分别为17,200和1.89。

实施例 I

将400mg TAP-144溶于0.5ml蒸馏水得到水相，

将水溶液加到含有4g聚-DL-乳酸[Lot No.

870818，重均分子量为18,000，(微胶囊 Lot No. 244, 245)和 Lot No. 880522，重均分子量为18,200，分散度1.76(微胶囊 Lot No. 248)]的7.5ml二氯甲烷溶液，混合物于小型均化器(Polyron, Kinematica 产品，瑞士)中搅拌60秒，得到油包水乳剂，将该乳剂冷至15°C，然后倾入1,000ml预先冷至15°C的0.25%聚乙烯醇水溶液中，用小型均化器搅拌得到水/油/水乳剂，随后，蒸除二氯甲烷并不断搅拌，而使内部油包水乳剂固化，离心收集该固化物质。

将该物质再分散于蒸馏水中，离心并洗涤药物，释出分散剂。

收集的微胶囊冷冻干燥除去溶剂，使完全脱水得到粉状产品。封装于微胶囊(Lot. 244, 245, 248)中的药物含量为9%，包囊率为100%或更多。

将微胶囊给大鼠(n=5)皮下给药，通过定量测定体内释药速率可确定注射部位微胶囊中的TAP-144。结果见表I

表1，体内释放速率。

Lot	皮下保留药量(%)				
	1天	2周	4周	8周	14周
244	102.2	89.0	70.2	44.0	9.5
245	105.9	82.4	69.4	52.1	9.8
248	104.1	75.4	72.8	43.7	11.6

这些微胶囊无初始大剂量峰，可观察到TAP—144连续释放14周，即长于3个月，并具有良好的重复性。

实施例2

类似地，将400mg TAP—144溶于0.5ml蒸馏水中得到水相，将4g聚DL—乳酸（重均分子量为8,400，Lot. 870304，微胶囊Lot. 372）溶于5ml二氯甲烷中得到油相，将水相和油相按上述方法混合得到油包水乳剂。

该乳剂冷至13℃，倾入1,000ml的0.25%聚乙烯醇水溶液，将混合物按上述方法处理得到水/油/水乳剂，将其制成微胶囊。

将550mg TAP—144溶于1ml蒸馏水，另外，将三种聚DL—乳酸（Lot No. 890717，分子量14,000，分散度：2.00，微球Lot. 405；Lot No. 890720，分子量17,200，分散度：1.89，微胶囊Lot No. 405；Lot No. 890721，分子量：17,500，分散度：1.87，微胶囊Lot No. 406）各4g分别溶于7.5ml二氯甲烷，将

前述的水溶液分别溶于各二氯甲烷溶液，同前法，得到三个油包水乳剂，将乳剂分别倾入三个100 ml预先冷至15℃（第一个）和180℃（第二、三个）的0.25%聚乙烯醇水溶液中，并按前述方法处理，分别得到微胶囊，药物包囊率分别为101%，113%和103%。

表2表示如前法测定的各微胶囊的体内释药速率。

表2：

		皮下保留物量(%)					
Lot	n	1天	1周	2周	8周	12周	14周
312	5	86.3	82.2	41.2	9.8	—	—
402	3	98.0	78.2	64.9	38.4	20.0	—
405	5	88.8	79.4	52.2	33.8	—	21.3
406	5	85.5	86.2	56.7	38.8	—	23.1

经过少量的初始释放后，药物连续缓释2个多月。释放时间取决于所用的高分子量聚合物的水解速率。

实施例3

按实施例1的方法制备微胶囊，将400 mg TAP-144溶于0.5 ml蒸馏水制备水相，溶解4 g 聚乳酸-乙醇酸(90/10) [Lot No. 870320 (重均分子量：19,000)]，微胶囊 Lot No. 315；Lot No. 891020 (重均分子量：13,800)，微胶囊 Lot No. 410] 制备油相参照微胶囊 Lot No. 410，将550 mg TAP-144溶于1 ml蒸馏水所制备的水溶液用做内层水相，随后，将油包水乳剂和

外相的温度分别调到15℃和18℃，微胶囊的包囊率分别为106%和100%。

同前述方法，将微胶囊给大鼠皮下给药，测定体内释药速率，表3表明，微胶囊连续缓释达二个多月。

表3：体内释药速率（n=5）

Lot	皮下保留药量（%）						
	1天	1周	2周	4周	6周	8周	10周
315	77.4	76.0	59.2	51.6	41.1	25.8	—
410	93.5	88.3	64.1	52.5	33.1	32.7	15.4

实施例4

按实施例1方法制备微胶囊，将280mg TRH（游离型）溶于0.25ml蒸馏水得到水相，将实例2中所用的聚-DL-乳酸（平均分子量17,200，分散度1.89）溶于6ml二氯甲烷得到油相，调节油包水乳剂和外层水相为15℃，所得微胶囊（Lot No. R-103）包囊率为85.8%。

表4表明，由此制备的微胶囊缓释长达3个月。

表4：

Lot	皮下保留药量				
	1天	2周	4周	8周	12周
R103	98.3	80.0	61.8	30.6	6.7